

Elektrolyte und renale Enzymausscheidung

Von W. RAAB und M. HOHENEGGER

Aus dem Institut für medizinische Chemie (Vorstand: Prof. Dr. F. Seelich) und aus dem Institut für experimentelle Pathologie (Vorstand: Prof. Dr. A. Lindner) der Universität Wien

(Eingegangen am 28. März 1969)

An 250 Ratten wurde der Einfluß von Natriumkarenz, Natriumbelastung, Kaliumkarenz und Kaliumbelastung auf drei aus der Niere stammende Enzymaktivitäten des Harnes („Leucinaminopeptidase“, Lactatdehydrogenase, alkalische Phosphatase) untersucht. Im Gegensatz zum akuten Experiment über wenige Stunden bewirkt eine längerdauernde Belastung des Organismus mit Natrium oder Kalium keine Veränderung der renalen Enzymausscheidung. — Unter Bedingungen, die zur hypokaliämischen Nephrose führen, erfolgt — in gleicher Weise wie bei anderen Nephrosen — ein Anstieg der renalen Enzymurie. — Bei Natriumkarenz ließ sich ebenfalls ein Anstieg der drei untersuchten Harnenzymaktivitäten nachweisen, wobei aber das Zustandekommen dieses Effektes nicht ganz klar scheint.

Electrolytes and renal excretion of enzymes

In 250 rats, the influence of sodium and potassium loading and sodium and potassium depletion on renal enzyme excretion („leucine aminopeptidase“, lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase) was investigated. All three urinary enzymic activities derive from the kidney. In contrast to acute experiments, loading of the organism with sodium or potassium does not alter renal enzyme excretion over longer periods of time. As already well documented, in potassium depletion, kaliopenic nephropathy is provoked; the resulting changes in permeability of tubular cells produce an increase in urinary enzymic activities derived from the kidney. In sodium depletion increased activities of urinary LAP, LDH and AP were also encountered. The mechanism, by which sodium depletion might lead to increased renal enzyme excretion, however, remains to be explained.

Die Niere stellt neben dem Serum und bestimmten Anhangsdrüsen des Urogenitaltraktes die Hauptquelle der Harnenzyme dar; deshalb gehen die meisten Nierenerkrankungen mit Änderungen von Harnenzymaktivitäten einher. Auch geringe, morphologisch noch nicht faßbare Nierenveränderungen bewirken oft schon signifikante Steigerungen bestimmter Enzymaktivitäten im Harn. Eine Übersicht über die bisher vorliegenden klinischen und experimentellen Befunde wurde bereits an anderer Stelle gegeben (1).

Nierenerkrankungen stehen in enger Beziehung zum Elektrolytstoffwechsel. Einerseits gewährleistet eine intakte Nierenfunktion die Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichtes im Organismus und andererseits führen bestimmte Elektrolytmangelsyndrome zu schweren Nierenschäden. Aus diesem Grund schien es von praktischer Bedeutung, die Veränderungen der renalen Enzymausscheidung bei Elektrolytkarenz und Elektrolytbelastung zu untersuchen. Über die bei kurzdauernder Änderung von Wasser- und Elektrolytausscheidung bei Mensch und Ratte einsetzenden Verschiebungen der renalen Enzymurie wurde bereits an anderer Stelle berichtet (2).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den bei längerdauernder Änderung der Elektrolytzufuhr (Natriumkarenz, Natriumbelastung, Kaliumkarenz, Kaliumbelastung) auftretenden Veränderungen der renalen Enzymausscheidung. Untersucht wurden folgende drei aus der Niere stammenden Enzyme im Rattenharn: „Leucinaminopeptidase“, Lactatdehydrogenase und alkalische Phosphatase¹⁾.

¹⁾ Enzyme: LAP = Leucinaminopeptidase (EC 3.4.1.2), LDH = Lactatdehydrogenase = L-Lactat: NAD Oxydoreduktase (EC 1.1.1.27), AP = Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1).

Versuche und Ergebnisse

Allgemeines

Die Untersuchungen erfolgten an Ratten, wobei der Tierstamm, das Geschlecht und das Körpergewicht der Versuchstiere bei jeder Serie gesondert angeführt wird. Bei den langfristigen Versuchen wurden die Enzymaktivitäten jeweils in der 24-Stunden-Harnportion geprüft. Die Ratten wurden in Stoffwechselkäfigen (Plastikkäfige mit doppeltem Drahtmascheneinsatz) gehalten und erhielten am Beginn der 24-Stunden-Harnsammelperiode jeweils 10 ml Wasser mit der Schlundsonde verabreicht. Die Harnsammung erfolgte unter Paraffin.

In früheren Untersuchungen konnte immer wieder gezeigt werden (vgl. 2, 3, 4), daß in verschiedenen Tierkollektiven in Abhängigkeit vom Alter, vom Geschlecht und vom Tierstamm große Divergenzen in den absoluten Werten der renalen Enzymausscheidung bestehen. Im Einzelkollektiv (gleiche Gewichtsklasse, gleicher Tierstamm, gleiches Geschlecht) liegen hingegen die Werte bei den einzelnen Versuchstieren innerhalb einer Streubreite von $\pm 15\%$.

Als Ausgangswert („Normalwert“) wurde die mittlere Enzym- bzw. Elektrolytausscheidung von zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Versuchsbeginn angenommen.

Im Vergleich zu der Streubreite der Enzymaktivitäten im 24-Stunden-Harn unter Normalbedingungen (Ausgangswerte bzw. Kontrollwerte) ergab sich bei den Belastungs- und Karenzversuchen eine höhere Streuung der Einzelwerte. In keinem Fall überstieg die Streubreite ($\bar{x} \pm 2\sigma$) bei den hier angeführten Versuchsserien 33% des Mittelwertes, mit Ausnahme des Versuches „Kaliumkarenz“, bei dem die Streubreite gesondert in der Tabelle angeführt ist. Die Berechnung der Streuung sowie der Signifikanz erfolgte nach dem t-Test.

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten erfolgte jeweils im zentriugierten und durch 3 Stdn. gegen fließendes Leitungswasser dialysierten Harn; die Untersuchungen der „Leucinaminopeptidase“¹⁾, der Lactatdehydrogenase¹⁾ und der alkalischen Phosphatase¹⁾ erfolgten mit den gleichen Methoden, wie sie früher beschrieben wurden (3). Die Aktivität der LAP und LDH wurde den internationalen Gepflogenheiten gemäß in mU angegeben, die Aktivität der AP wurde in mMol-Einheiten nach BESSEY-LOWRY²⁾

²⁾ 1 mMol-Einheit nach Bessey-Lowry = 16,67 mU.

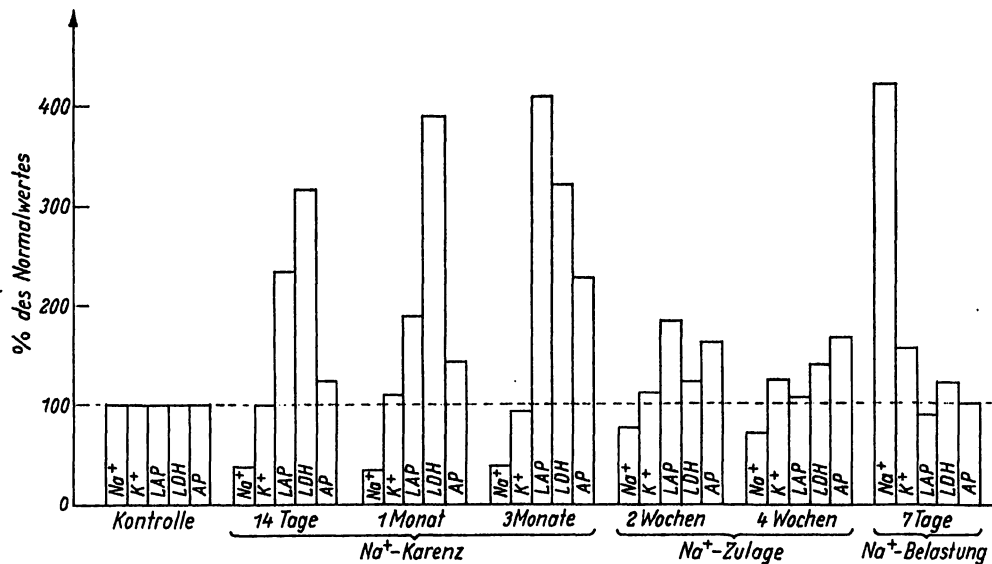


Abb. 1

Renale Enzymausscheidung und Elektrolyte im Harn bei Na⁺-Karenz, -Zulage und -Belastung. Mittelwerte der Versuchsergebnisse bei 20 Ratten, wobei als Ausgangswert (= 100%) der Mittelwert aus Bestimmungen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor Versuchsbeginn eingesetzt ist

berechnet (Testkombinationen der Fa. Boehringer, Mannheim). Die Bestimmung der Elektrolyte im Harn wurde mit Hilfe eines Flammenphotometers durchgeführt (4).

Natriumkarenz

Serie I

20 männliche, 240–260 g schwere Wistar-Ratten eigener Zucht erhielten durch 3 Monate eine Natrium-arme Ernährung, bestehend aus Äpfeln und Reis (nach Art der Kempner-Diät). Leitungswasser wurde unverändert ad libitum gegeben. Aus der täglich verzehrten Menge an Reis und Äpfeln errechnete sich eine tägliche Natriumaufnahme pro Tier von durchschnittlich 60 μ Val. — Nach dreimonatiger Natrium-armer Ernährung erhielten die Tiere durch 4 Wochen eine tägliche Natriumzulage von durchschnittlich 130 μ Val. Anschließend erfolgte eine Natriumbelastung mit 750 μ Val pro Tag durch 7 Tage. Natrium wurde in Form einer NaCl-Lösung mit der Schlundsonde verabreicht.

Die Veränderungen der renalen Enzymurie und der Elektrolytausscheidung über den gesamten Versuchszeitraum sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Mit sinkender Natriumzufuhr erfolgte eine Steigerung aller drei untersuchten Harnenzymaktivitäten. Eine genaue Korrelation mit der Dauer der Natrium-armen Ernährung ließ sich nicht nachweisen. Die Aktivitätszunahme erreichte bei einzelnen Enzymen das Drei- bis Vierfache

des Normalwertes (Ausgangswert vor Versuchsbeginn, Mittelwert aus Bestimmungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen). — Nach Natriumzulage kehrten die Harnenzymaktivitäten langsam wieder zum Ausgangswert zurück. In Abbildung 1 ist das Verhalten von Natrium und Kalium im Harn sowie der drei Enzymaktivitäten im Harn über den gesamten Versuchszeitraum graphisch dargestellt. Betont werden muß, daß die Tiere der Serien I und II über den gesamten Versuchszeitraum ein gutes Gedeihen zeigten.

Dieser überraschende Befund eines Anstiegs von Harnenzymaktivitäten bei Natrium-armer Ernährung war Anlaß zur Durchführung ähnlicher Untersuchungsreihen.

Serie II

Eine Gruppe von 20 Ratten (weibliche Tiere, Stamm FW 49 Biberach, 280–320 g Körpergewicht) erhielt wieder eine Reis-Äpfel-Diät; 10 weitere Tiere bekamen die gleiche Diät mit Natrium-Zulage. Diese Tiere dienten als Kontrollen zum Ausschluß unspezifischer Effekte über den Versuchszeitraum von 9 Wochen. Die tägliche Natriumaufnahme der Versuchstiere betrug im Anfang 80 μ Val, später nach Gewöhnung der Ratten an die Ernährungsform bis zu 140 μ Val. Die Kontrolltiere nahmen pro Tag etwa 800 μ Val Natrium auf.

Tab. 1
Renale Enzymurie, Elektrolyte im Harn und Harnvolumen bei Natriumkarenz, Natriumzulage und Natriumbelastung
mME = mMol-Einheiten nach Bessey-Lowry

Versuchstiere (20 Ratten)	Harn ml 24 Stdn.	Na ⁺ μ Val/24 Stdn.	K ⁺ μ Val/24 Stdn.	LAP mU/24 Stdn.	LDH mU/24 Stdn.	AP mME/24 Stdn.
Kontrolle (vor Versuchsbeginn)	11	196 \pm 25 (100%)	224 \pm 22 (100%)	20,4 \pm 1,9 (100%)	120 \pm 14 (100%)	21,6 \pm 2,8 (100%)
Na-Karenz 14 Tage	13	163 \pm 19 (83%)*	231 \pm 30 (103%)*	45,2 \pm 8,6 (220%)*	382 \pm 71 (320%)*	26,0 \pm 5,1 (121%)*
1 Monat	9	64 \pm 11 (33%)*	248 \pm 32 (110%)*	37,5 \pm 7,8 (190%)*	461 \pm 90 (384%)*	31,8 \pm 4,8 (147%)*
2 Monate	10	71 \pm 13 (40%)*	235 \pm 24 (105%)*	51,6 \pm 11,3 (250%)*	372 \pm 52 (310%)*	30,4 \pm 5,0 (142%)*
3 Monate	8	83 \pm 17 (47%)*	201 \pm 25 (90%)*	82,2 \pm 17,2 (410%)*	378 \pm 49 (320%)*	49,3 \pm 6,9 (226%)*
Na-Zulage 2 Wochen	12	155 \pm 25 (79%)*	247 \pm 33 (111%)*	36,5 \pm 9,1 (185%)*	144 \pm 15 (120%)*	35,4 \pm 9,1 (164%)*
4 Wochen	13	133 \pm 14 (68%)*	270 \pm 24 (120%)*	23,2 \pm 6,3 (116%)*	130 \pm 18 (108%)*	28,6 \pm 6,1 (132%)*
Na-Belastung 7 Tage	8	823 \pm 51 (420%)*	347 \pm 39 (154%)*	16,2 \pm 1,8 (81%)*	145 \pm 15 (120%)*	22,5 \pm 2,9 (104%)*

*) P < 0,001 **) P < 0,01

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der wöchentlichen bzw. vierzehntägigen Harnuntersuchungen zusammengestellt. Es fand sich der gleiche Effekt wie bei den Tieren der Serie I: bei längerer Natrium-ärmer Ernährung steigt die renale Enzymausscheidung an. In Abbildung 2 a und 2 b sind die relativen Veränderungen von Elektrolyten und Enzymaktivitäten im Harn im Vergleich zur Kontrollgruppe graphisch dargestellt. Die Tiere der Serie II (Versuchstiere, Kontrolltiere) befanden sich über den gesamten Versuchszeitraum in gutem Zustand. Wie aus Abbildung 2a deutlich hervorgeht, findet sich bei den Versuchstieren (Reis-Apfel-Diät) ein Anstieg der Kaliumausscheidung und eine Abnahme der Natriumausscheidung im Harn, während bei den Kontrolltieren (Reis-Apfel-Diät und Natriumzugabe) die Natriumausscheidung ansteigt und die Kaliumausscheidung abnimmt.

Serie III

8 Ratten (männliche Tiere, Stamm Sprague-Dawley eigener Zucht, Körpergewicht 180–240 g) erhielten eine völlig Natrium-freie Kost. Diese bestand aus praktisch Natrium-freien Würfel-zucker und einem Vitaminpräparat (Protovit Roche), für dessen freundliche Überlassung der Herstellerfirma herzlich gedankt sei. Das Trinkwasser der Tiere enthielt pro Liter 50 mVal Kalium, 2,5 mVal Calcium und 2,5 mVal Magnesium. Der Versuchs-zeitraum betrug 6 Wochen.

Die Ergebnisse der Harnuntersuchungen bei den Tieren der Serie III sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Ergänzend wäre noch zu bemerken, daß sich der regel-mäßig kontrollierte Harn-pH-Wert über den Versuchs-zeitraum praktisch nicht veränderte (Schwankungen zwischen pH 6,5 und 7,0). Als Maß für den Allgemein-zustand dieser Natrium- und Protein-frei ernährten Tiere ist in der Tabelle jeweils auch das Körpergewicht angegeben. Präterminal fand sich eine Abnahme des Kör-gerwichts bis auf 50% des Ausgangswertes. In den ersten 3 Tagen des Versuches verloren die Tiere durchschnitt-lich 1500 μ Val Natrium, da im Harn ausgeschiedenes Natrium nun nicht mehr durch die Nahrung ersetzt werden konnte. Am 4. Versuchstag lag jedoch nur eine geringe Erhöhung einer der drei untersuchten Harn-enzymaktivitäten (LAP) vor, während die beiden an-deren Harnenzymaktivitäten (LDH und AP) eine Ver-minderung zeigten. Bei den Tieren der Serie III fällt be-sonders auf, daß bis zum 14. Tag des Versuches die Harn-

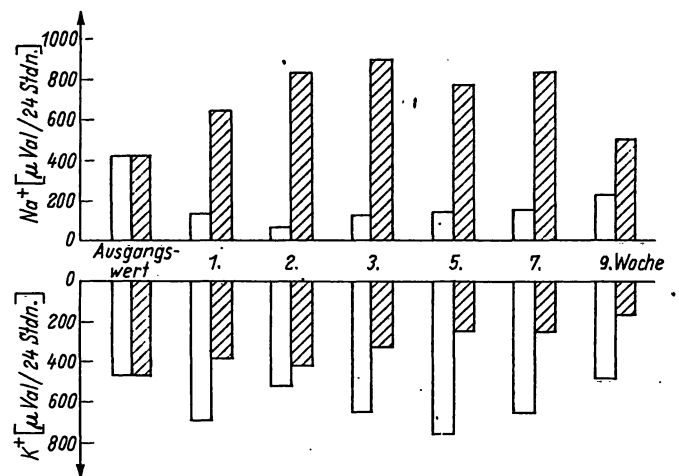


Abb. 2a

Elektrolyte im Harn bei Reis-Apfel-Diät mit und ohne Natriumzugabe

□ Reis-Apfel-Diät
▨ Reis-Apfel-Diät mit Natriumzugabe

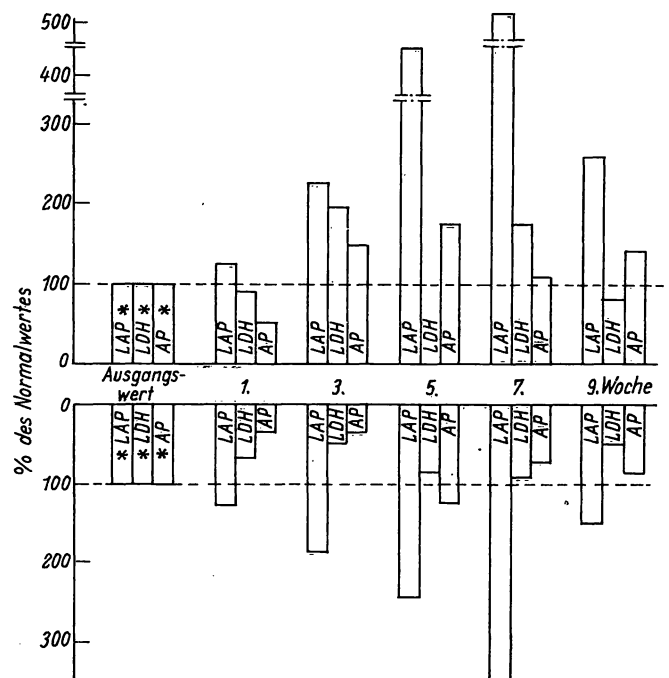


Abb. 2b

Harnenzymaktivitäten bei Reis-Apfel-Diät mit und ohne Natrium-zugabe. Reis-Apfel-Diät (Versuchstiere) oberer Teil. Reis-Apfel-Diät mit Natriumzugabe (Kontrolltiere) unterer Teil

*) Mittelwerte des gesamten Kollektivs Versuchstiere und Kontrolltiere

Tab. 2
Renale Enzymurie und Elektrolyte im Harn bei Versuchstieren (V) unter Kempner-Diät und Kontrolltieren (K) unter gleicher Diät mit Natriumchloridzugabe. mME = mMol-Einheiten nach Bessey-Lowry

Zeitpunkt		Natrium μ Val/24 Stdn.	Kalium μ Val/24 Stdn.	LAP mU/24 Stdn.	LDH mU/24 Stdn.	AP mME/24 Stdn.
Beginn	V K	417 \pm 39	448 \pm 48	11,0 \pm 1,3	282 \pm 31	16,6 \pm 2,4
1 Woche	V K	157 \pm 29*) 652 \pm 72	670 \pm 81 360 \pm 70	14,0 \pm 1,4 15,0 \pm 1,9	242 \pm 28 185 \pm 16	7,5 \pm 1,3 6,3 \pm 1,2
2 Wochen	V K	73 \pm 12*) 830 \pm 90	514 \pm 77 407 \pm 62	17,5 \pm 2,8 22,0 \pm 3,1	204 \pm 31 165 \pm 32	— —
3 Wochen	V K	142 \pm 27*) 900 \pm 145	636 \pm 94 318 \pm 57	25,0 \pm 2,0*) 20,1 \pm 3,2	548 \pm 88*) 130 \pm 21	25,4 \pm 6,0 6,2 \pm 2,0
5 Wochen	V K	160 \pm 28*) 780 \pm 69	762 \pm 112 234 \pm 51	49,0 \pm 8,3*) 27,0 \pm 4,7	240 \pm 32 220 \pm 38	29,6 \pm 4,8*) 22,0 \pm 3,1
7 Wochen	V K	166 \pm 30*) 840 \pm 88	654 \pm 107 230 \pm 50	56,0 \pm 10,3*) 39,0 \pm 5,1	480 \pm 91*) 233 \pm 28	18,0 \pm 4,3 12,0 \pm 3,0
9 Wochen	V K	250 \pm 37*) 460 \pm 72	480 \pm 102 170 \pm 54	29,4 \pm 4,6*) 16,8 \pm 1,9	200 \pm 30 140 \pm 26	23,3 \pm 4,0*) 14,3 \pm 3,2

*) P < 0,01

Tab. 3
Elektrolyte im Harn, Körpergewicht und renale Enzymurie bei Ratten unter Natrium-freier Kost. mME = mMol-Einheiten nach Bessey-Lowry

Zeitpunkt	n	Natrium μVal/24 Std.	Kalium μVal/24 Std.	Körper- gewicht (g)	LAP mU/24 Std.	LDH mU/24 Std.	AP mME/24 Std.
Versuchs- beginn	8	671 ± 44 (100%)	325 ± 24 (100%)	240 ± 15 (100%)	15,2 ± 1,3 (100%)	101 ± 16 (100%)	12,6 ± 2,4 (100%)
4. Tag	8	42 ± 10 (6%)*	252 ± 28 (74%)*	220 ± 28 (92%)	18,7 ± 2,8 (127%)	85 ± 27 (85%)	8,7 ± 3,1 (69%)*
6. Tag	8	24 ± 11 (3%)*	198 ± 34 (61%)*	203 ± 34 (85%)	5,3 ± 2,2 (35%)	34 ± 19 (34%)*	3,1 ± 2,0 (26%)*
12. Tag	8	23 ± 9 (3%)*	238 ± 41 (71%)*	210 ± 37 (88%)	11,0 ± 3,1 (73%)	44 ± 21 (44%)*	9,3 ± 1,7 (79%)
21. Tag	8	31 ± 14 (4%)*	313 ± 44 (95%)*	180 ± 40 (75%)*	17,6 ± 2,8 (118%)*	130 ± 34 (130%)*	36,6 ± 10,8 (290%)*
28. Tag	6	16 ± 7 (2%)*	165 ± 29 (51%)*	160 ± 56 (67%)*	18,5 ± 3,4 (123%)*	103 ± 29 (103%)*	30,3 ± 8,9 (240%)*
35. Tag	3	5 ± 4 (1%)*	342 ± 72 (106%)*	143 ± 51 (60%)*	24,8 ± 8,9 (165%)*	110 ± 35 (110%)*	34,5 ± 12,5 (270%)*

*) P < 0,001 **) P < 0,01

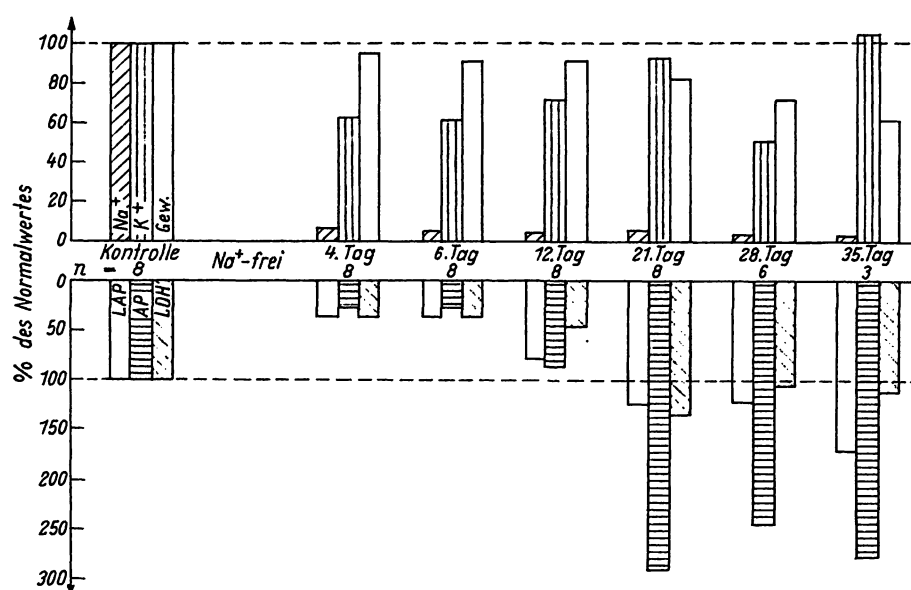


Abb. 3

Körpergewicht, Elektrolyte und Enzyme im Harn bei Natrium-freier Ernährung. Normalwert = 100 %

enzymaktivitäten eine Verringerung zeigten (mit Ausnahme der LAP am 4. Tag). Der auf Grund der Ergebnisse von Serie I und II erwartete Anstieg der renalen Enzymausscheidung trat erst in der dritten Versuchswoche ein; die LDH-Aktivität ließ nur geringen Anstieg erkennen. Abbildung 3 gibt eine graphische Darstellung der Ergebnisse von Serie III.

Natriumbelastung

In insgesamt sechs Versuchsserien erhielten 110 Ratten verschiedenster Stämme, verschiedenster Gewichtsklassen und beider Geschlechter 0,15M NaCl-Lösung intraperitoneal verabreicht. Die Natriumbelastung variierte in den einzelnen Serien zwischen 0,31 und 1,55 mVal pro Tier und Tag, die Gesamtwerte lagen in den einzelnen Serien zwischen 0,93 und 21,7 mVal pro Tier. Ferner erhielten 20 Tiere (weibliche Ratten des Stammes FW 49 Biberach, Gewicht 280–310 g) eine Woche lang täglich 10 ml/0,15M NaCl-Lösung mit der Schlundsonde verabreicht.

In keiner der Serien konnte eine Veränderung von Harnenzymaktivitäten als Folge der Natriumbelastungen festgestellt werden.

Kaliumkarenz

Die Tierversuche, in denen eine Erhöhung der renalen Enzymausscheidung als Folge eines Kaliummangels festgestellt werden konnte, wurden bereits an anderer

Stelle publiziert (4). Der Vollständigkeit halber soll aber im folgenden eine kurze Wiederholung der Versuchsmethode und der Ergebnisse erfolgen.

40 Ratten erhielten täglich mit der Schlundsonde eine Aufschwemmung von 4 g Natriumpolystyrolsulfonat (Resonium A³), Ionenaustauscherharz, welches Kalium aufnimmt und Natrium freisetzt in 10 ml Wasser verabfolgt. Außerdem war das Trockenfutter der Tiere mit 4% Natriumpolystyrolsulfonat versetzt. Nach dreiwöchiger Kaliumkarenz erfolgte eine Kaliumrestitution durch eine Woche (1 mVal pro Tier pro Tag).

Wie in Tabelle 4 zusammengestellt, nahm unter der Behandlung mit Natriumpolystyrolsulfonat das Kalium der Leber auf 66% des Ausgangswertes ab; die Kaliumausscheidung im Harn sank auf 27% des Ausgangswertes. Die Natriumausscheidung im Harn stieg auf das Dreifache des Ausgangswertes an. Gleichzeitig erfolgte ein signifikanter Anstieg der renalen Enzymausscheidung. Eine biopsische Untersuchung der Nieren von 10 Versuchstieren nach dreiwöchigem Kaliummangel erbrachte keine sicheren pathologischen Befunde (einzelne Areale mit trüber Schwellung). — Nach sieben-tägiger Kaliumrestitution trat eine rasche Normalisierung der Elektrolyte und Enzyme im Harn ein. Die Versuchsergebnisse sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

³) Hersteller: WINTHROP Lab.

Tab. 4

Kaliumgehalt der Leber, renale Enzymausscheidung und Elektrolyte im Harn bei Kaliumkarenz und Kaliumrestitution. mME = mMol-Einheiten nach Bessey-Lowry

Versuchstiere	K in Leber mVal/100 g	Harn ml 24 Stdn.	K μVal	Na μVal	Werte im 24 Stdn.-Harn LAP mU	LDH mU	AP mME
Ausgangswerte (40 Tiere)	33 ± 6,4	12	522	342	58 ± 11	117 ± 23	9,7 ± 2,1
Kaliumkarenz 7 Tage	—	10	260* (50%)	514 (150%)	73 ± 16* (126%)	186 ± 52* (159%)	16,9 ± 5,7* (174%)
14 Tage	—	11	—	—	82 ± 24* (141%)	280 ± 101* (240%)	23,6 ± 6,1* (243%)
21 Tage	22,2 ± 3,1* (66%)	11	143* (27%)	1030* (305%)	93 ± 22* (160%)	543 ± 210* (464%)	25,9 ± 4,9* (267%)
Kaliumrestitution 7 Tage	26,6 ± 2,6* (81%)	13	420 (80%)	401 (117%)	56 ± 14 (79%)	96 ± 14 (82%)	9,3 ± 2,8 (96%)

*) P < 0,005

Tab. 5

Renale Enzymurie, Elektrolyte im Harn und Harnvolumen bei Kaliumbelastung (10 mVal/kg). mME = mMol-Einheiten nach Bessey-Lowry

Versuchstiere	Harn ml 24 Stdn.	K ⁺ μVal/24 Stdn.	Na ⁺ μVal/24 Stdn.	LAP mU/24 Stdn.	LDH mU/24 Stdn.	AP mME/24 Stdn.
Kontrollen	12	333 ± 21	182 ± 21	15,2 ± 1,1	121 ± 16	19,7 ± 2,3
1. Tag	14 (116%)	1800 ± 310* (540%)	504 ± 41* (278%)	18,5 ± 1,4 (122%)	154 ± 20 (127%)	17,9 ± 4,1 (91%)
2. Tag	9 (75%)	1850 ± 240* (550%)	700 ± 91* (384%)	17,7 ± 2,0 (117%)	131 ± 19 (108%)	19,5 ± 5,3 (99%)
7. Tag	12 (100%)	2563 ± 506* (770%)	1126 ± 312* (620%)	14,5 ± 2,1 (96%)	115 ± 24 (95%)	17,5 ± 3,4 (89%)

*) P < 0,001

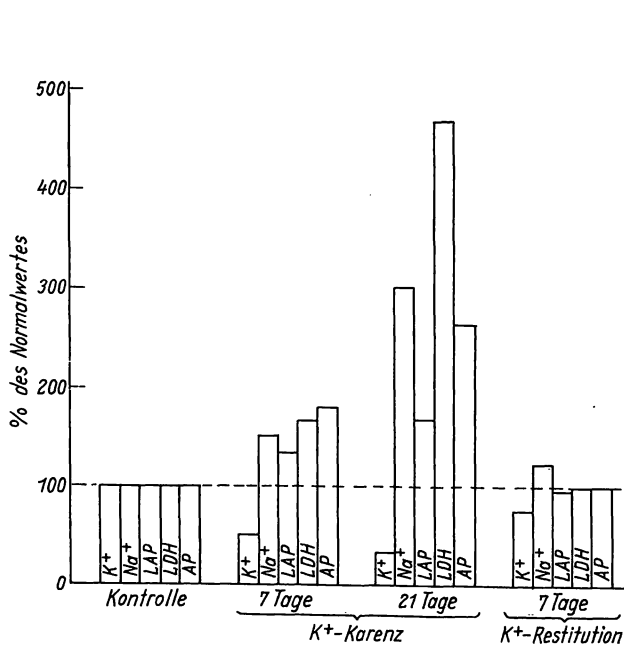


Abb. 4

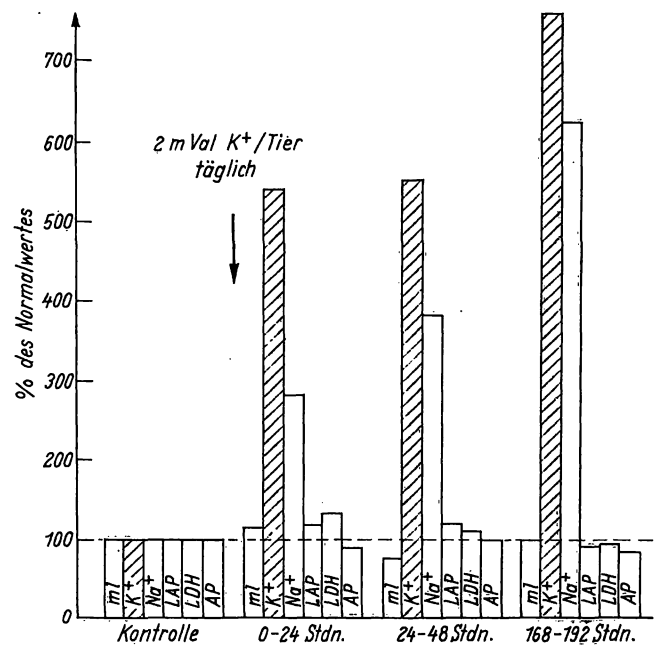
Renale Enzymausscheidung und Elektrolyte im Harn bei K⁺-Karenz und K⁺-Restitution

Abb. 5

Renale Enzymurie und Elektrolyte im Harn bei K⁺-Belastung

Kaliumbelastung

20 Ratten (Wistar eigener Zucht, männliche Tiere, 210–230 g Körpergewicht) erhielten durch sieben Tage täglich 10 mVal Kalium in 10 ml Wasser mit der Schlundsonde verabreicht. Das Kalium wurde zur Hälfte als Chlorid, zu einem Viertel als Bicarbonat und zu einem Viertel als Citrat gegeben. Am 1., 2. und 8. Tag des Versuches wurden Elektrolyte, Harn-pH und Harnenzyme bestimmt.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 5 zusammengestellt. Nach einem kurzdauernden geringen Anstieg des Harnvolumens und zweier Harnenzymaktivitäten (LAP, LDH) am ersten Tag der Kaliumbelastung (vgl. akutes Experiment), blieben die Enzymwerte über den ge-

samten Versuchszeitraum praktisch unverändert. Die Kaliumausscheidung im Harn stieg als Folge der Kaliumbelastung auf das 7,7-fache des Kontrollwertes an. In Abbildung 5 sind die Versuchsergebnisse graphisch dargestellt.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß weder eine Belastung mit Natrium noch eine Belastung mit Kalium zu Veränderungen der renalen Enzymausscheidung im 24-Stdn.-Harn führt; die drei untersuchten Harnenzymaktivitäten LAP, LDH und AP blieben praktisch unverändert.

Bei erhöhtem Angebot vermindert sich die tubuläre Reabsorption von Natrium aus dem Primärharn. Bei Kaliumbelastung wird Kalium vermehrt durch tubuläre — wahrscheinlich passive — Sekretion ausgeschieden (5). Wie die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, bewirkt keine dieser funktionellen Veränderungen Verschiebungen der renalen Enzymausscheidung und läßt also jene Vorgänge in der Tubuluszelle unbeeinflusst, die für den Übertritt von Enzymen in den Harn verantwortlich sind (Permeabilitätsprozesse, Zellerneuerung). Bei kurzfristiger Änderung der Natrium- und Kaliumausscheidung (Beobachtungszeitraum wenige Stunden) erfolgen jedoch Verschiebungen der renalen Enzymurie (2). Es sei aber an dieser Stelle ganz kurz auf die Tatsache hingewiesen, daß kürzere Beobachtungsperioden in der Regel wesentlich inkonstantere Werte der renalen Enzymausscheidung ergeben und durch Diurese oder Antidiurese leicht Änderungen vortäuschen können (6, 7).

Die Kaliumausscheidung bei Natrium-armer oder Natrium-freier Diät zeigt in den einzelnen Versuchsserien ein uneinheitliches Verhalten. Es ist anzunehmen, daß hier eine weitgehende Abhängigkeit von der Kaliumzufuhr von außen besteht und die Veränderung des Natriumstoffwechsels für die Kaliumausscheidung nicht von entscheidender Bedeutung ist. Diese hier angeführten Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit verschiedenen Angaben in der Literatur, wonach sich beim Menschen ebenso wie im Tierexperiment die Kaliumausscheidung bei Veränderungen des Natriumhaushaltes uneinheitlich verhält (8, 9).

Aus den bisher vorliegenden Beobachtungen über die renale Enzymurie heraus ist der Befund der fehlenden Beeinflussung von Harnenzymaktivitäten bei Natriumbelastung nicht weiter überraschend. Anders ist dies hingegen bei Kaliumbelastung, bei der es zu einer gesteigerten tubulären Sekretionstätigkeit kommt; bei gesteigerter tubulärer Sekretion wurde bereits unter verschiedensten Bedingungen (Penicillin, Phenolrot u. a.) ein Anstieg der renalen Enzymausscheidung bei Mensch und Tier beobachtet (3, 10, 11, 12).

Die Steigerung der renalen Enzymausscheidung bei Kaliummangel ist leicht zu interpretieren; wie bei allen nephrotischen Nierenveränderungen kommt es auch bei hypokaliämischer Nephrose (vgl. 5, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) zu einer Schädigung der Tubulusepithelien. Damit vergesellschaftete Permeabilitätsveränderungen an den Bürstensäumen dürften einen vermehrten Übertritt von Enzymen in die tubuläre Flüssigkeit und damit in den Harn zur Folge haben („Enzymverlust“). Zu betonen ist bei diesen Versuchen das Ausmaß der biochemisch faßbaren Veränderungen zu einem Zeitpunkt, zu dem das morphologische Bild fast völlig unverändert ist.

Der in allen Versuchsserien nachweisbare Anstieg der renalen Enzymausscheidung bei Natriumkarenz kann heute noch nicht zufriedenstellend erklärt werden, ebenso wenig wie die Wirkung einer Reis-Apfel-Diät mit Natriumzulage. Wesentlich ist die Feststellung, daß die Steigerung der Harnenzymaktivitäten nicht sofort, sondern erst nach zwei Wochen dauernder Natriumkarenz einsetzt, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Periode des initialen Natriumverlustes (vgl. Serie III) vorüber ist und sich die Niere bereits längst an die Bedingungen der verminderten Natriumzufuhr angepaßt hat. Der initiale Natriumverlust ist daher ebensowenig unmittelbar Ursache für den Anstieg der renalen Enzymurie wie die gesteigerte tubuläre Reabsorption von Natrium.

Bei Annahme einer erhöhten Permeabilität der Tubulusepithelien als Ursache für die vermehrte Enzymurie bei Natriumkarenz bleibt die Frage nach der eigentlichen zugrunde liegenden Störung unbeantwortet. Bei den Tieren der Versuchsserie III (Natrium- und Eiweißfreie Ernährung) hat sicherlich auch die einsetzende Kachexie zur Steigerung der drei untersuchten Harnenzymaktivitäten beigetragen. Auffallend war aber hier die vergleichsweise nur sehr geringe Aktivitätszunahme der LDH im Harn.

Abschließend sei noch erwähnt, daß bisher nur eine Form einer Beeinflussung der Diuresebedingungen bekannt ist, die zu signifikanten Änderungen der renalen Enzymurie im Langzeitversuch führt — die Verabreichung von Hypophysenhinterlappenextrakt (20).

Literatur

1. RAAB, W., *Enzymes and isoenzymes in urine. Actual problems in clinical Biochemistry*, H. Huber, Bern, 2, 17 (1968). — 2. HOHENEGGER, M. und W. RAAB, *Wien. Z. innere Med.* (im Druck).
3. RAAB, W. und M. HOHENEGGER, *Clin. Chim. Acta* Amsterdam 20, 95 (1968). — 4. RAAB, W. und M. HOHENEGGER, *Wien. klin. Wschr.* 80, 402 (1968). — 5. GIEBISCH, G. und G. MALNIC, *Grundlagen des renalen Kaliumtransportes*. VI. Symp. Deutsch. Gesellschaft. Nephrologie, Wien, 1968. Verlag d. med. Akad. Wien (im Druck). — 6. HOHENEGGER, M. und E. KAISER, *Klin. Wschr.* 45, 1252 (1967). — 7. JÖSCH, W. und U. C. DUBACH, *Clin. Chim. Acta* Amsterdam 15, 325 (1967). — 8. PAPPER, S., L. SAXON, J. D. ROSENBAUM und H. W. COHEN, *J. Laborat. Clin. Med. S. Louis* 47, 776—782 (1956). — 9. WIGGINS, W., C. H. MAURY, R. H. LYONS und R. F. PITTS, *Circulation* 3, 275 (1951). — 10. BERGMANN, H. und G. F. KLOSTERMANN, *Arch. klin. exp. Dermat.* 218, 603

- (1964). — 11. BERGMANN, H. und F. SCHELER, *Klin. Wschr.* 42, 275 (1964). — 12. BERGMANN, H. und F. TRUSS, *Med. Welt* 1964, 1760. — 13. ANTOINE, B., D. PATTE und R. BARCELO, *Conséquences rénales du manque de potassium. Actualités nephrolog. de l'hôpital Necker*, p. 67 Flammarion, Paris (1962). — 14. BIAVA, C. G., I. DYRDA, J. GENEST und S. A. BENSCHKE, *Laborat. Invest.* 12, 443 (1963). — 15. MILNE, M. D., R. C. MUEHRCKE und B. E. HEARD, *Brit. med. Bull.* 23, 15 (1957). — 16. MULLER, A. F., R. VEYRAT und A. GRANDCHAMP, *Klin. Wschr.* 46, 1241 (1968). — 17. OLIVER, J., M. MACDOWELL, L. G. WELT, M. A. HOLLIDAY, W. HOLLANDER und W. E. SEGAR, *J. exp. Med.* 106, 563 (1957). — 18. RELMAN, A. S. und W. B. SCHWARTZ, *New Engl. J. Med.* 225, 195 (1956). — 19. SCHWARTZ, W. B. und A. S. RELMAN, *J. clin. Invest.* 32, 258 (1953). — 20. RAAB, W., *Wien. klin. Wschr.* (im Druck).

Univ.-Doz. Dr. W. Raab
A-1090, Wien, Österreich
Währingerstraße 10